

BD

<b>THOMSON</b>  <b>DELPHION</b>		<b>RESEARCH</b> <a href="#">My Account</a>   <a href="#">Products</a>	<b>PRODUCTS</b> Search: <a href="#">Quick/Number</a> <a href="#">Boolean</a> <a href="#">Advanced</a>	<b>INSIDE DELPHION</b>
--	--	--	--	------------------------

## The Delphion Integrated View

Buy Now: <input checked="" type="checkbox"/> PDF   <a href="#">More choices...</a>	Tools: Add to Work File: <a href="#">Create new Wo</a>
View: <a href="#">INPADOC</a>   Jump to: <input type="text" value="Top"/> <input checked="" type="checkbox"/> Go to: <a href="#">Derwent...</a>	<input checked="" type="checkbox"/> Email

Title: **JP3218356A2: TRANS-4-AMINO(ALKYL)-1-PYRIDYLCARBAMOYLCYCLOHEXANE COMPOUND AND ITS MEDICAL USE**

Country: **JP Japan**  
 Kind: **A**

Inventor: **MURO TOMIO;  
SEKI TOSHIO;  
ABE YUKIO;  
INUI ATSUSHI;  
SATO HIROYUKI;**

Assignee: **YOSHITOMI PHARMACEUTICAL LTD**  
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)

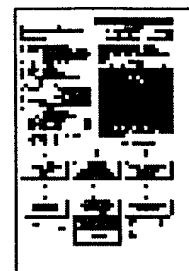
Published / Filed: **1991-09-25 / 1989-11-22**

Application Number: **JP1989000304366**

IPC Code: **C07D 213/75; A61K 31/44; A61K 31/44; C07D 401/12;**

Priority Number: **1988-11-24 JP1988000509475**

Abstract:



NEW MATERIAL: A compound of formula I (R1, R2 are H, alkyl, alkanoyl, formyl, alkoxy carbonyl, amidino, cycloalkyl, cycloalkyl carbonyl, phenyl, phenylalkyl, benzoyl, etc., or R1 and R2 form a 5 or 6-membered ring or phthalimide together with the adjacent N atom; R3, R4, R6 are H, alkyl; R5 is H, OH, alkyl, phenylalkoxy; A is single bond, alkylene, etc.; (n) is 0, 1), an optical isomer and a pharmaceutically acceptable acid adduct thereof.

EXAMPLE: Trans-4-aminomethyl-1-(4-pyridylcarbonyl) cyclohexane.

USE: A drug for preventing and treating circulatory diseases. The compound of formula I has an antagonistic activity against membrane electric potential-dependent calcium channel and further an antagonistic activity against intracellular calcium.



PREPARATION: For example, a compound of formula II is subjected to a reaction with a compound of formula III to provide the compound of formula I.

COPYRIGHT: (C)1991, JPO&Japio

INPADOC: None      Buy Now: [Family Legal Status Report](#)  
 Legal Status:  
 Family: [Show 2 known family members](#)

Forward  
References:

Go to Result Set: Forward references (2)

Buy PDF	Patent	Pub.Date	Inventor	Assignee	Title
	<a href="#">US6451825</a>	2002-09-17	Uehata; Masayoshi	Mitsubishi Pharma Corporation	<a href="#">Pharmaceutical ac containing Rho kir inhibitor</a>
	<a href="#">US6218410</a>	2001-04-17	Uehata; Masayoshi	Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.	<a href="#">Medicines compri kinase inhibitor</a>

Other Abstract  
Info:

DERABS C91-328389 DERC91-328389



[Nominate this for the Gal](#)

© 1997-2003 Thomson Delphion

[Research Subscriptions](#) | [Privacy Policy](#) | [Terms & Conditions](#) | [Site Map](#) | [Contact Us](#)

<b>THOMSON</b>  <b>DELPHION</b>		<b>RESEARCH</b>	<b>PRODUCTS</b>	<b>INSIDE DELPHION</b>
<a href="#">Home</a>   <a href="#">About Delphion</a>   <a href="#">Privacy Policy</a>   <a href="#">Contact Us</a>	<a href="#">My Account</a>   <a href="#">Products</a>		Search: <a href="#">Quick/Number</a> <a href="#">Boolean</a> <a href="#">Advanced</a>	

## The Delphion Integrated View

Buy Now: ☒ PDF | [More choices...](#)

Tools: Add to Work File: [Create new Wo](#)

View: INPADOC | Jump to: [Top](#)

[Email](#)

**Title:** JP6289679A2: IMAGE FORMING METHOD

**Country:** JP Japan

**Kind:** A

**Inventor:** ASANAE MASUMI;  
KODAMA TADASHI;  
NOZUE YASUO;  
NOGUCHI YOSHIHIRO;  
MEGURO YOSHIKO;

**Assignee:** HITACHI METALS LTD  
N T T ADVANCE TEKUNOROJI KK  
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)

**Published / Filed:** 1994-10-18 / 1993-04-01

**Application Number:** JP1993000075508

**IPC Code:** [G03G 15/00](#); [G03G 15/02](#); [G03G 15/09](#);

**Priority Number:** 1993-04-01 JP1993000075508

**Abstract:**

PURPOSE: To provide an image forming method in which ozone or NOX is not produced at all and by which residual toner on the surface of an image carrier is effectively removed and recovered.

CONSTITUTION: In this image forming method, a toner image is formed on the surface of the image carrier 1 by installing the image carrier 1 consisting of a translucent optical semiconductor material and a developing roll 5 forming a magnetic brush, and radiating an optical signal from the back surface of the image carrier 1. An electrostatic charging and cleaning roll 12 having a permanent magnetic member 13 is installed near the developing roll 5, and the magnetic brush consisting of magnetic carrier and magnetic toner having volume specific resistivity of <105Ω.cm is formed on the surface of the roll 12, then the image carrier 1 is electrostatically charged and the residual toner is removed and recovered, whereby the excess toner is supplied to the developing roll 5.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO

**INPADOC** None **Buy Now:** [Family Legal Status Report](#)

**Legal Status:**

**Family:** [Show 2 known family members](#)

**Other Abstract Info:** None



## ⑫ 公開特許公報(A) 平3-218356

⑬ Int.Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)9月25日

C 07 D 213/75  
A 61 K 31/44ABN  
ABU7019-4C  
7252-4C  
7252-4C  
8213-4C

C 07 D 401/12

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全16頁)

⑮ 発明の名称 トランス-4-アミノ(アルキル)-1-ピリジルカルバモイルシ  
クロヘキサン化合物およびその医薬用途

⑯ 特 願 平1-304366

⑰ 出 願 平1(1989)11月22日

優先権主張 ⑱ 昭63(1988)11月24日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭63-509475

㉑ 発 明 者	室 富 雄	大分県中津市大字蛸瀬631番地の7
㉒ 発 明 者	関 壽 雄	大分県中津市字小祝170
㉓ 発 明 者	安 部 征 雄	福岡県豊前市大字大村2287-4
㉔ 発 明 者	乾 淳	埼玉県入間市野田1129-78
㉕ 発 明 者	佐 藤 裕 行	埼玉県狭山市上広瀬409-14
㉖ 出 願 人	吉富製薬株式会社	大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
㉗ 代 理 人	弁理士 高 島 一	

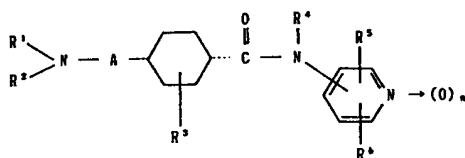
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

トランス-4-アミノ(アルキル)-1-ピリ  
ジルカルバモイルシクロヘキサン化合物およびそ  
の医薬用途

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 一般式



〔式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、同一または異なって水素、炭素数1～10個のアルキル、炭素数2～5個のアルカノイル、ホルミル、炭素数1～4個のアルコキシカルボニル、アミジノ、または、環上に置換基を有していてもよい炭素数3～7個のシクロアルキル、炭素数3～7個のシクロアルキルカルボニル、フェニル、フェニルアルキル、ベンゾイル、ナフトイル、フェニルアルコキシカ

ルボニル、ベンジリデン、ピリジルカルボニル、ビベリジル、ピロリジリデンもしくはビベリジリデンを示すか、または、 $R^1$ 、 $R^2$  は結合している窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子もしくは置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい5～6員環を形成する基または結合している窒素原子とともにフルイミドを形成する基を示し、 $R^3$  は水素、炭素数1～4個のアルキルを示し、 $R^4$  は水素、炭素数1～4個のアルキルを示し、 $R^5$  は水素、水酸基、炭素数1～4個のアルキル、フェニルアルコキシを示し、 $R^6$  は水素、炭素数1～4個のアルキルを示し、Aは単結合、炭素数1～5個の直鎖アルキレンまたは炭素数1～4個のアルキルで置換されたアルキレンを示し、nは0または1を示す。〕

により表わされるトランス-4-アミノ(アルキル)-1-ピリジルカルバモイルシクロヘキサン化合物、その光学異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩。

(2)  $R^1$  および  $R^2$  がともに水素である請求項

(1)記載の化合物、その光学異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩。

(3) トランス-4-アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキササン、トランス-4-アミノメチル-トランス-1-メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキササン、トランス-4-アミノメチル-シス-2-メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキササン、トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキササン、トランス-4-アミノメチル-1-(2-ビリジルカルバモイル)シクロヘキササン、トランス-4-アミノメチル-1-(3-ビリジルカルバモイル)シクロヘキササン、トランス-4-アミノメチル-1-(3-ヒドロキシ-2-ビリジルカルバモイル)シクロヘキササン、トランス-4-アミノメチル-1-(3-メチル-4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキササン、4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニル)アミノ-2, 6-ジメチルピリジン-N-オ

キシド、トランス-4-アミノメチル-1-(2-メチル-4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキササン、トランス-4-(2-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキササン、トランス-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキササン、トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキササン、(+)-トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキササン、(-)-トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキササン、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキササン、(-)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキササンおよびその製薬上許容されうる酸付加塩から選ばれる請求項(1)記載の化合物。

(4) 請求項(1)記載の化合物の治療上の有効量と、

3

製薬上許容されうる担体からなる循環器系疾患予防・治療用医薬組成物。

### 3. 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

本発明は、新規かつ医薬として有用なトランス-4-アミノ(アルキル)-1-ビリジルカルバモイルシクロヘキササン化合物、その製薬上許容されうる酸付加塩およびその医薬用途に関する。

(従来技術および発明が解決しようとする課題)

成人病として大きな社会問題となっている高血圧症や冠・脳循環障害の原因の一つが平滑筋の収縮性の異常にあり、この平滑筋の収縮はカルシウムイオンの細胞内濃度の上昇により誘導されることが知られている。カルシウムイオンの細胞内濃度の上昇は1)膜電位依存性のカルシウムチャンネルを介するもの、2)細胞内のカルシウム貯蔵部位から遊離されるもの、3)レセプター依存性のチャンネルを介するものなどがあり一様ではない。また、これらのカルシウムイオンが過剰な場合、冠状動脈や脳血管の収縮を惹起するとされて

4

おり、これらの血管収縮は心筋梗塞、狭心症および脳梗塞の原因の一つと考えられている。

そこで、現在、高血圧症や冠・脳循環障害の治療のために、カルシウム拮抗剤の利用が試みられている。しかしながら、カルシウム拮抗剤は膜電位依存性のカルシウムチャンネルに対する拮抗作用を示すが、その他の細胞内へのカルシウム流入や貯蔵部位からのカルシウム遊離に対する拮抗作用はほとんど示さない。

一方、特開昭62-54号公報には、抗潰瘍作用を有するN-(o-カルボキシまたはアルコキシカルボニル置換フェニル)-トランス-4-グアニジノメチルシクロヘキササンカルボキサミド誘導体が記載されている。

しかし、これらの化合物が抗高血圧作用および冠・脳循環改善作用を有することは知られていない。

#### (課題を解決するための手段)

本発明者らは、従来のカルシウム拮抗剤が作用する膜電位依存性カルシウムチャンネルに対する

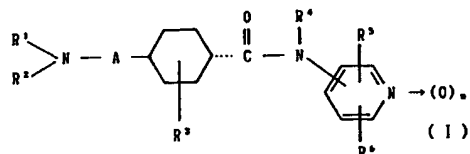
5

6

拮抗作用のみならず、細胞内カルシウム拮抗作用をも有する化合物を開発することを目的とし鋭意検討を行なった。

その結果、トランス-4-アミノ(アルキル)-1-ビリジルカルバモイルシクロヘキサン化合物およびその製薬上許容されうる酸付加塩が、前記作用を有し、有用な抗高血圧作用および冠・脳・腎循環改善作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は一般式



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、同一または異なって水素、炭素数 1~10 個のアルキル、炭素数 2~5 個のアルカノイル、ホルミル、炭素数 1~4 個のアルコキシカルボニル、アミジノ、または、環上に置換基を有していてもよい炭素数 3~7 個

のシクロアルキル、炭素数 3~7 個のシクロアルキル-カルボニル、フェニル、フェニルアルキル、ベンゾイル、ナフトイル、フェニルアルコキシカルボニル、ベンジリデン、ビリジルカルボニル、ビペリジル、ピロリジリデンもしくはビペリジリデンを示すか、または、 $R^1$ 、 $R^2$  は結合している窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子もしくは置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい 5~6 員環を形成する基、または結合している窒素原子とともにフタルイミドを形成する基を示し、 $R^3$  は水素、炭素数 1~4 個のアルキルを示し、 $R^4$  は水素、炭素数 1~4 個のアルキルを示し、 $R^5$  は水素、水酸基、炭素数 1~4 個のアルキル、フェニルアルコキシを示し、 $R^6$  は水素、炭素数 1~4 個のアルキルを示し、A は単結合、炭素数 1~5 個の直鎖アルキレンまたは炭素数 1~4 個のアルキルで置換されたアルキレンを示し、n は 0 または 1 を示す。)

により表わされるトランス-4-アミノ(アルキル)-1-ビリジルカルバモイルシクロヘキサン

7

化合物、その光学異性体、その製薬上許容されうる酸付加塩およびその医薬用途に関する。

さらに、本発明は一般式 (I) により表わされる化合物、その製薬上許容されうる酸付加塩を有効成分とする循環器系疾患予防治療剤に関する。

本明細書において炭素数 1~10 個のアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第 3 級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどを、炭素数 2~5 個のアルカノイルとはアセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、パレリルなどを、炭素数 1~4 個のアルコキシカルボニルとはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第 3 級ブトキシカルボニルなどを、炭素数 3~7 個のシクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルを、炭素数 3~7 個のシクロアルキル-

8

カルボニルとはシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニルを、フェニルアルキルとはベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチルなどを、フェニルアルコキシカルボニルとはフェニルエトキシカルボニル、フェニルプロポキシカルボニル、フェニルブトキシカルボニルなどを、ビリジルカルボニルとは 2-ビリジルカルボニル、ニコチノイル、イソニコチノイルを、ビペリジルとは 2-ビペリジル、3-ビペリジル、4-ビペリジルを、ピロリジリデンとは 2-ピロリジリデン、3-ピロリジリデンを、ビペリジリデンとは 2-ビペリジリデン、3-ビペリジリデン、4-ビペリジリデンを、窒素原子と共に 5~6 員環を形成する基とはピロリジニル、ビペリジノ、ビペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノなどを、フェニルアルコキシとはベンジルオキシ、フェニルエトキシ、フェニルプロポキシ、フェニルブトキシなどを、炭素数 1~5 個の直鎖アルキレンと

9

-859-

10

はメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレンを、炭素数1~4個のアルキルで置換されたアルキレンとはメチルメチレン、プロピレン、メチルトリメチレン、ジメチルエチレン、ジメチルテトラメチレン、エチルエチレン、ジメチルトリメチレンなどを、炭素数1~4個のアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどをそれぞれ示す。

また、一般式(1)の各記号中有していてもよい置換基とは、塩素、ヨウ素、臭素、フッ素などのハロゲン、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどの炭素数1~4個のアルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシなどの炭素数1~4個のアルコキシ、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチルなどのフェニルアルキル、ニトロ、アミノなどを示す。

本発明の一般式(1)の化合物としては無機酸、

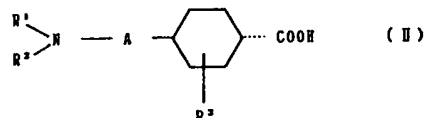
有機酸などと共に形成される薬学的に許容される酸付加塩、水和物または各種の溶媒和物なども包含される。

本発明の一般式(1)の化合物に不斉炭素が存在する場合には、光学異性体、そのラセミ体などが存在しうるが、本発明はこれらすべてを包含するものである。

本発明の一般式(1)の化合物は、以下に示す方法によって合成することができる。

#### 方法1

一般式

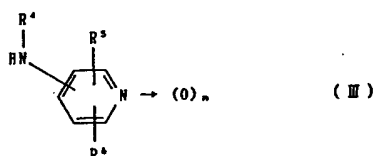


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表わされるカルボン酸化合物またはそれらの反応性誘導体と一般式

〔以下余白〕

11



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表わされるアミノピリジン化合物とを反応させる方法。

カルボン酸化合物の反応性誘導体とは、酸塩物のような酸ハライド、酸無水物、クロロギ酸エチルなどから形成される混合酸無水物、メチルエステル、エチルエステルなどのようなエステル、ジシクロヘキシルカルボジイミドのようなカルボジイミドから生成される反応性誘導体などが挙げられる。

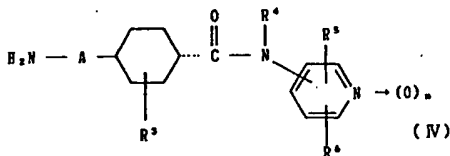
反応は、反応に不活性な溶媒の存在下で実施されるが、通常、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、四塩化炭素、クロロホルム、メチレンクロライド、ジメチルホルムアミドなど水酸基を含まない有機溶媒が用いられる。反応は

12

任意の温度、たとえば-10~200℃、好ましくは0~80℃で行なわれるが、原料として反応性のあまり大きくない反応性誘導体(たとえばエステル)の場合は高い反応温度が用いられ、反応性の大きな反応性誘導体(たとえば混合酸無水物)の場合には低い反応温度が用いられる。

#### 方法2

一般式(1)の化合物のうち、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> の一方が水系であり、他方が水系以外の化合物は、



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表わされるアミン化合物と、カルボン酸化合物もしくはその反応性誘導体、ハライド化合物、アルデヒド化合物またはケトン化合物とを反応させることによって製造することができる。

13

14

この反応で用いられるカルボン酸化合物とは、式



(式中、 $R^*$  は水素、炭素数 1~4 個のアルキル、または、置換基を有していてもよい炭素数 3~7 個のシクロアルキル、フェニル、ビリジルを示す。) により表わされる化合物であり、その反応性誘導体とは酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物、エステル、カルボジイミドから生成される反応性誘導体などであり、ハライド化合物とは、式



(式中、 $R^*$  は炭素数 1~10 個のアルキル、または置換基を有していてもよい炭素数 3~7 個のシクロアルキル、フェニルを、 $Hal$  とは塩素、ヨウ素、フッ素を示す。)

により表わされる化合物であり、アルデヒド化合物とは、式



(式中、 $R^*$  は水素、炭素数 1~9 個のアルキル、置換基を有していてもよいフェニルを示す。)

15

置換基を有していてもよいベンジリデン化合物を還元反応に付すことによっても製造することができる。

還元反応は、通常、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール中、 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは、 $0 \sim 40^\circ\text{C}$  で行なうことができる。また、還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、少量の塩酸、臭化水素酸、酢酸などの酸の存在下に水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤、さらに、目的化合物の他の基に影響がない場合、ラネーニッケル、パラジウム炭素、酸化白金などを用いた接触還元法を使用し、還元的アミノ化反応を行なうことによっても製造することができる。

#### 方法3

一般式 (I) の化合物のうち、 $R^1$  および  $R^2$  が置換基を有していてもよいフェニルアルキルまたはビペリジルを示す化合物は、 $R^1$  および  $R^2$  が置換基を有していてもよいベンジリデンまたはビペリジリデンである化合物を還元反応に付すこ

により表わされる化合物であり、ケトン化合物とは、式



(式中、 $R^{1*}$ 、 $R^{1*}$  は同一または異なって炭素数 1~9 個のアルキルを示すか、 $R^{1*}$ 、 $R^{1*}$  は互いにカルボニル基と結合して置換基を有していてもよい炭素数 3~7 個のシクロアルキルを示す。) により表わされる化合物である。

一般式 (IV) の化合物とカルボン酸もしくはその反応性誘導体とを反応させる場合には、方法 1 と同様な条件を用いて行うことができるが、一般式 (IV) の化合物とケトンまたはアルデヒドとを反応させる場合には、通常、水と混和しにくい溶媒、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタンなどとともに脱水反応を行なう。この際、少量のパラトルエンスルホン酸などの酸を加えることも有利である。

また、脱水縮合させて得られるアルキリデン、

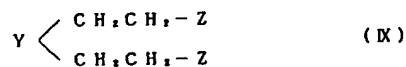
16

とによって製造することができる。

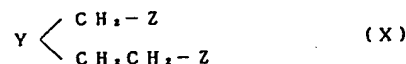
還元反応は、通常、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール中、 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは、 $0 \sim 40^\circ\text{C}$  で行なうことができる。また、還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウムを用いることが好ましいが、目的化合物の他の基に影響がない場合、パラジウム炭素や酸化白金などと接触還元を行なうこともできる。

#### 方法4

一般式 (I) の化合物のうち、 $R^1$ 、 $R^2$  が結合している窒素原子と共に 5~6 員環を形成する基である化合物は一般式



または一般式



(式 (IX)、(X) 中、 $Y$  は酸素、硫黄または置換基を有していてもよい窒素であり、 $Z$  はハロゲ

17

18



ン(塩素、臭素など)、スルホニルオキシ(メタン  
スルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキ  
シなど)などのアルコールの反応性誘導体を示す。)   
により表わされる化合物と一般式(1)のR<sup>1</sup>お  
よびR<sup>2</sup>が共に水素である化合物とを反応させる  
ことによって製造することができる。

反応は、方法2と同様な条件を用いて行なうこ  
とができる。

#### 方法5

一般式(1)の化合物のうち、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>  
がともに水素である化合物は、次の各化合物を用  
いた反応によって製造することができる。

(i) 一般式(1)の化合物のうち、R<sup>1</sup>およ  
びR<sup>2</sup>が炭素数1~4個のアルコキシカルボニ  
ルおよびアラルキルオキシカルボニルである化合  
物からの製造

反応は、3~35%、好ましくは15~30%  
の酢酸中、臭化水素の存在下、0~50℃、好ま  
しくは5~30℃付近で攪拌もしくは静置するこ  
とにより、一般式(1)の化合物のうち、R<sup>1</sup>お

よびR<sup>2</sup>がともに水素である化合物に転化するこ  
とができる。

また特に、一般式(1)の化合物のうち、R<sup>1</sup>  
およびR<sup>2</sup>が炭素数1~4個のアルコキシカル  
ボニルである化合物の場合は、反応に影響を与え  
ない適当な有機溶媒、たとえばアルコール(メタ  
ノール、エタノール、イソプロピルアルコールな  
ど)、エーテル(テトラヒドロフランなど)中、適  
当な塩基、たとえばアルカリ金属またはアルカリ  
土類金属の水酸化物、炭酸塩または水素炭酸塩(  
水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナト  
リウムなど)の存在下において、攪拌および必要  
に応じて加熱することによって目的化合物を製造  
することができ、さらに、一般式(1)の化合物の  
うちR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がフェニルアルコキシカルボ  
ニルである化合物の場合、反応に影響を与えない  
適当な有機溶媒中で、パラジウム炭素などの適当  
な触媒の存在下に、水素源として水素、ヒドラジ  
ン、ギ酸、ギ酸アンモニウムなどを利用して、常  
温下または必要なら加圧下において還元的分解反

19

応を行なうことによって製造することができる。

(ii) 一般式(1)の化合物のうち、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>  
が結合している窒素原子とともにフタリイミドを  
形成する化合物からの製造

反応は、アセトン、テトラヒドロフランあるい  
はそれらの含水溶媒などを使用して、硫化ナトリ  
ウム水和物の存在下、-5℃から室温、好ましく  
は0~5℃にて攪拌を行ない、得られた中間体を  
ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはトリフル  
オロ酢酸中、トリエチルアミンの存在下脱水反応  
を行なう。得られた中間体をさらにテトラヒドロ  
フラン中、無水ヒドラジンにて-20℃で攪拌す  
ることにより、一般式(1)の化合物のうち、R<sup>1</sup>  
およびR<sup>2</sup>がともに水素である化合物に転化する  
ことができる。また、アルコール中、ヒドラジンの  
存在下に直接フタロイル化合物からアミノ体へ  
と変換することもできる。

(iii) 一般式(1)の化合物のうち、R<sup>1</sup>およ  
びR<sup>2</sup>がベンジリデン、ピペリジリデンまたはピ  
ロリジリデンである化合物からの製造

20

反応は他の置換基に影響を与えない濃度の希酸  
溶液、たとえば、5%塩酸、5%硫酸などの存在  
下、室温あるいは30~60℃に加熱、攪拌する  
ことにより製造することができ、反応中にアルコ  
ール類の溶媒を使用することもできる。

また、一般式(1)の化合物のうち、R<sup>1</sup>およ  
びR<sup>2</sup>がともに水素である化合物は、そのニトリ  
ル化合物を還元反応に付すことによって製造す  
ることができる。

反応は他の置換基に影響を与えない試薬、たと  
えば、ラネーニッケル、ヒドラジンなどを用いて、  
一般的還元方法により実施することができる。

#### 方法6

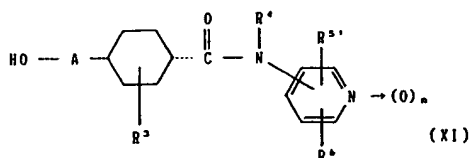
一般式(1)の化合物のうちR<sup>1</sup>が炭素数1~  
4個のアルキル、フェニルアルキルで、R<sup>2</sup>が炭  
素数1~4個のアルキル、フェニル、フェニルア  
ルキルであるか、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が結合している窒素  
原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子もしくは  
置換基を有していてもよい窒素原子を含んでい  
てもよい5~6員環を形成する基であって、R<sup>2</sup>が

21

—862—

22

水酸基でない化合物は、一般式(IV)のうち $R^3$ が水酸基でない化合物に塩酸、硫酸、辛酸および酢酸の存在下に、亜硝酸ナトリウムまたは亜硝酸カリウムを反応させて一般式



(式中、 $R^{3'}$ は $R^3$ 中水酸基以外の基を示し、他の記号は前記と同義である。)

により表わされるヒドロキシ体とし、このヒドロキシ体を塩化チオニル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、三臭化リンなどのハロゲン化剤を作用させるか、脱ハロゲン化水素剤の存在下に、メタンスルホニルクロライド、p-トルエンスルホニルクロライドなどと反応させて対応するアルコールの反応性誘導体とし、次に、一般式



23

方法により、反応混合物から分離、精製することができる。

さらに、一般式(1)の化合物は常法に従い、薬学的に許容される酸付加塩を形成することができる。酸付加塩を形成するのに用いる酸とは、無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸など)、有機酸(酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、フマル酸など)から適宜選択することができる。また、これらの塩は、常法に従って、たとえば水酸化ナトリウムまたは、水酸化カリウムなどのアルカリとの反応によって対応する遊離塩基に転化される。さらに、第4級アンモニウム塩にすることもできる。

一般式(1)の化合物中、好ましい化合物としては $R^1$ と $R^2$ がともに水素の化合物であり、その光学異性体またはその製薬上許容されうる酸付加塩が挙げられる。

さらに、一般式(1)の化合物中、好ましい化合物としてはトランス-4-アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン、

(式中、 $R^{1'}$ は炭素数1~4個のアルキル、フェニルアルキルを示し、 $R^{2'}$ は炭素数1~4個のアルキル、フェニル、フェニルアルキルを示すか、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ は結合している窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子もしくは置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい5~6員環を形成する基を示す。)

により表わされるアミン化合物を反応させることによって、製造することができる。

反応は適当な塩基、たとえばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩または水素炭酸塩(水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなど)、ビリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下に行なう。

また、本発明の一般式(1)の化合物に包含される異性体はラセミ体から常法により単離するか、各異性体原料を用いることによって製造することができる。

かくして得られた一般式(1)の化合物は、再結晶、クロマトグラフィーなど、それ自体公知の

24

トランス-4-アミノメチル-トランス-1-メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン、トランス-4-アミノメチル-シス-2-メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン、トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン、トランス-4-アミノメチル-1-(2-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン、トランス-4-アミノメチル-1-(3-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン、トランス-4-アミノメチル-1-[(3-ヒドロキシ-2-ビリジル)カルバモイル]シクロヘキサン、トランス-4-アミノメチル-1-(3-メチル-4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン、4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニル)アミノ-2,6-ジメチルビリジン-N-オキシド、トランス-4-アミノメチル-1-(2-メチル-4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン、トランス-4-(2-アミノメチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロ

25

-863-

26

ヘキサシ、トランス-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサシ、トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサシ、(+)-トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサシ、(-)-トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサシ、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサシ、(-)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサシおよびその製薬上許容されうる酸付加塩が挙げられる。

#### (作用および発明の効果)

次に、薬理実験により本発明の化合物の作用・効果を具体的に説明する。用いた試験化合物は次の通りである。

試験化合物A：トランス-4-アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサ

27

#### 薬理実験例2 冠血流量に対する作用

ベントバルビタールナトリウム30mg/kg体重を静脈内投与することによって1群2~3匹の雑種成犬を麻酔し、矢後らの方法(日本薬理学雑誌、第57巻、380ページ(1961年))に準じて、左冠動脈を灌流し、その血流量を測定した。試験化合物10~300μgを冠動脈内に投与した。試験化合物の冠血流量に対する効果はニフェジピン〔ジメチル-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート〕3μgを冠動脈内投与したときの効果の半分まで冠血流量を増加させるのに必要な投与量をED<sub>50</sub>(μg)として表わし、結果を第2表にまとめた。

また、効果の持続時間として半減期(T<sub>1/2</sub>,分)も求めた。

(以下余白)

29

ン・2塩酸塩

試験化合物B：トランス-4-アミノメチル-シス-2-メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサシ・2塩酸塩・1水和物

試験化合物C：トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサシ・2塩酸塩・1水和物

#### 薬理実験例1 抗高血圧作用

1群3~5匹の体重350~450gの自然発症性高血圧雄性ラットに0.5%のヒドロキシプロピルメチルセルロースに溶かした試験化合物30mg/kgを経口投与し、投与3時間後の収縮期血圧をTail cuff法により測定し、抗高血圧作用を検討した。その結果を第1表に示す。

第1表

試験化合物	収縮期血圧の最大変化(mmHg)
B	-44
C	-52

28

第2表

試験化合物	冠血流量増加作用	
	ED <sub>50</sub> (μg, 動脈内)	T <sub>1/2</sub> (分)
A	56	1.7
B	35	4.0
C	34	3.0

#### 薬理実験例3 椎骨動脈血流量に対する作用

ベントバルビタールナトリウム25mg/kg体重を静脈内投与して1群2匹の雑種成犬を麻酔し、右椎骨動脈を灌流し、その血流量を測定した。試験化合物は椎骨動脈に投与した。

塩酸ババベリン(1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-6,7-ジメトキシイソキノリン塩酸塩)100μgを椎骨動脈へ投与したときの最大血流量増加率を100%として、試験化合物の効果は血流量増加率を100%にするのに必

30

要な投与量をED<sub>50</sub> (μg)で表わし、結果を第3表にまとめた。また、効果の持続時間として半減期(T<sub>1/2</sub>, 分)も求めた。

第 3 表

試験化合物	用量 (μg)	椎骨動脈血流増加作用	
		ED <sub>50</sub> (μg)	T <sub>1/2</sub> (分)
A	10-100	3.5	2.1
B	30-100	7.4	4.4
C	30-100	5.8	3.0

## 急性毒性実験

ddY系マウスに試験化合物A、B、Cをそれぞれ腹腔内投与して5日間観察したところ100mg/kgの腹腔内投与で何ら死亡例はみられなかった。

以上の実験例および各種薬理実験から明らかなように、本発明化合物(1)、その光学異性体お

よびその製薬上許容されうる酸付加塩はカルシウム拮抗剤と同様に冠および脳血流増加作用を有し、従来のカルシウム拮抗剤では見られない腎血流増加作用も有する。また、その血流増加作用の持続も長く、血圧降下作用は強力(high ceiling)である。さらに、エンドセリンなどの生体内カルシウムアゴニスト様物質によって誘発される血管収縮ばかりでなく、カルシウム拮抗剤の作用しないカルシウムイオノファによって生ずる血管収縮に対しても有効である。

したがって本発明化合物は抗高血圧剤および冠・脳・腎などの循環器系用疾患予防・治療剤として有用である。

本発明化合物を医薬として用いる場合には、その有効量と薬理学上許容される適宜の賦形剤、担体、希釈剤などの医薬製剤用添加物と混合して、錠剤、顆粒、粉末、カプセル剤、注射剤、軟膏および坐剤などの形態で、経口または非経口的に投与することができる。

投与量は、患者の年齢、体重、症状などにより

3 1

変化し得るが、通常成人一日当り、経口投与として、5~500mg程度であり、これを一回または数回に分けて投与することができる。

## 〔実施例〕

以下に実施例を挙げて本発明をより一層具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## 実施例 1

4-アミノピリジン15.4g、トリエチルアミン20.6g、ジクロロメタン110mlおよびジメチルアセトアミド165mlを氷水にて冷却攪拌しながら、トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチルシクロヘキサノールカルボニルクロリド53gを含むジクロロメタン50mlの溶液を滴下漏斗より、5~10℃の温度で1時間を要して滴下する。同温度で3時間攪拌後、50~55℃に加熱し8時間反応する。反応混合物を冷却後水にあげ、ジクロロメタン層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥、濃縮すると68gの固体が得られる。この固体に酢酸エチルを加え得られた

3 2

結晶を濾取すると、融点178~183℃のトランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサノールが得られる。この化合物を塩酸塩に変換すると、融点270℃(分解)の塩酸塩・½水和物が得られる。

## 実施例 2

トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサノール25gおよび30%臭化水素酢酸溶液500gを室温にて、22時間放置すると、次第に結晶が析出してくる。結晶を濾取し、エタノールおよびエーテルで洗浄すると、融点267℃(分解)のトランス-4-アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサノール・2臭化水素酸塩が結晶として得られる。この結晶を氷水に溶かし濃水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にして析出した結晶を濾取し水洗、乾燥すると、融点148℃の塩基性化合物が得られる。この塩基性化合物をエタノールに溶かし、シュウ酸のエタ

3 3

—865—

3 4

ノール溶液を加え、析出した結晶を濾取し、エタノールおよびエーテルにて洗浄すると、融点221℃(分解)の2シュウ酸塩が得られる。2塩酸塩の融点292℃(分解)

#### 実施例3

トランス-4-アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン2.33g、99%ギ酸15mlおよび無水酢酸18mlを加え攪拌すると、36℃まで内温が発熱する。この混合物を10.5時間還流後、氷水にあげ、炭酸カリウムおよび濃水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にする。析出したタール状物にクロロホルムを加えて得られる結晶を濾取し水洗、乾燥後、エタノールに溶かし、シュウ酸のエタノール溶液を加えると、結晶が析出する。この結晶を濾取し乾燥すると、融点204~207℃(分解)のトランス-4-ホルムアミドメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・シュウ酸塩・ $\frac{1}{2}$ 水和物が得られる。

#### 実施例4

濾液を濃縮すると固型物が得られる。これにイソプロピルエーテルと酢酸エチルを加え結晶を濾取し、酢酸エチルにて洗浄後、乾燥すると、融点142~145℃のN-ベンジリデン-トランス-4-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキシルメチルアミンが得られる。

このN-ベンジリデン化合物5.6gをエタノール中、水素化ホウ素ナトリウム0.66gを加え常法に従って反応処理を行なうと、融点266~268℃(分解)のトランス-4-ベンジルアミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩・ $\frac{3}{4}$ 水和物が得られる。

#### 実施例6

トランス-4-アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2臭化水素酸塩3g、メタノール25mlおよびアセトン10mlを氷冷下に攪拌しながら水素化シアノホウ素ナトリウム3gを添加する。5~10℃にて3時間攪拌後、室温にてさらに3時間攪拌する。反応混合物を30℃以下にて濃縮する。残査を水にあげ、

トランス-4-アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン2.33g、37%ホルマリンおよび85%ギ酸3.1gの混合物を油浴上で2.5時間還流し、冷却後、氷水を加え、炭酸カリウムおよび水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にし、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を乾燥後、濃縮すると1.93gの固体が得られる。この固体をエタノールに加熱溶解させ、25%エタノール性塩酸を加えると、結晶が析出する。この結晶を濾取し、エタノール、石油エーテルにて洗浄すると、融点280~283℃のトランス-4-ジメチルアミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩・ $\frac{1}{2}$ 水和物が得られる。

#### 実施例5

トランス-4-アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン4.4g、ベンズアルデヒド2gおよびトルエン70mlの混合物をナス型フラスコに入れ還流させ、理論量の水を留去させる。3.5時間後、活性炭を加え濾過し、

ブタノールで抽出後、有機層を濃縮し、濃縮物をメタノールにて溶解させ、シュウ酸のメタノール溶液を加え析出する結晶を濾取すると、融点227℃(分解)のトランス-4-イソプロピルアミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2シュウ酸塩・ $\frac{1}{2}$ 水和物が得られる。

#### 実施例7

トランス-4-アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2臭化水素酸塩6g、ビリジン100mlおよびジメチルアセトアミド100mlの混合物を氷冷し、ニコチン酸クロライド塩酸塩3.5gを添加する。徐々に内温を上昇させた後、室温にて20時間攪拌する。混合物を濃縮し、クロロホルムを加え、不溶物を濾取した後、溶媒を濃縮する。さらに残査の粘稠な油状物にイソプロピルアルコールを加え、液体をデカンテーションで分けた後、濃縮する。エタノールを加え結晶を濾取し、メタノールとエタノールの混合溶媒で再結晶を行なうと、融点256℃(分解)のトランス-4-ニコチノイルアミノメ

チル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・臭化水素酸・塩酸塩・1/2水和物が得られる。

#### 実施例 8

トランス-4-アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2 臭化水素酸塩 3.95 g、シクロヘキシルプロマイド 1.6 g、炭酸カリウム 4.5 g およびジメチルホルムアミド 100 ml を 70℃ にて 48 時間攪拌する。溶媒を留去し、氷水を加え、酢酸エチルにて抽出する。有機層を水洗後、乾燥、濃縮し残渣にクロロホルムを加え得られた結晶を濾取する。この結晶をエタノールに溶かし、シュウ酸を加え加熱、次いで冷却すると細かい結晶が析出する。結晶を濾取し、さらに含水エタノールにて再結晶すると、融点 231℃ (分解) のトランス-4-シクロヘキシルアミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2 シュウ酸塩が得られる。

#### 実施例 9

4-アミノビリジン 5.3 g、トリエチルアミン

13.7 g、ジクロロメタン 35 ml およびジメチルアセタミド 50 ml を氷水にて冷却攪拌しながら、トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドシクロヘキサンカルボニルクロライド 20 g、ジクロロメタン 60 ml 溶液を滴下する。滴下後 15~20℃ にて 2 時間攪拌後、50~55℃ にて 4 時間攪拌する。反応後、反応混合物を冷却後、氷水中にかけ、ジクロロメタン層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、水洗、乾燥、濃縮すると、融点 213~215℃ のトランス-4-ベンジルオキシカルボキサミド-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン 19 g が結晶として得られる。

#### 実施例 10

トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミド-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン 19 g および 25% 臭化水素酢酸溶液 500 g を 16 時間静置する。反応液をエーテル 2 l 中にあける。析出した結晶を濾取し、エーテルおよびアセトンにて洗浄後、50~60℃ に加温した

39

エタノールにて洗浄すると、融点 285℃ (分解) のトランス-4-アミノ-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2 臭化水素酸塩 15 g が得られる。

#### 実施例 11

トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・塩酸塩・1 水和物 2.0 g のエタノール 100 ml 懸濁液に、10% 塩酸 1.5 ml および 10% パラジウム-炭素 (水分 53.8% 含む) 4 g を加え、常圧下に、15~20℃ にて水素と接触還元を行なう。シリカゲル薄層クロマトグラフィーにて反応終了を確認した後、触媒を濾去し、濾液を減圧下に濃縮すると粘潤な油状物が得られる。アセトン-メタノール混合液を加えると、融点 286~287℃ (分解) のトランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2 塩酸塩・1 水和物 1.4 g が得られる。

#### 実施例 12

40

トランス-4-ベンジルオキシカルバモイルメチル-シス-2-メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・塩酸塩・1 水和物 5.5 g をエタノール 100 ml に溶解し、濃塩酸 3.0 ml を加え、この溶液に 10% パラジウム-炭素 3.0 g を加え、常圧下、水素と接触還元を行なう。

反応後、薄層クロマトグラフィーで反応終了時点を確認し、反応液を濾過する。減圧下に濾液の溶媒を留去し、得られる油状物をエタノール-アセトン (1:2) に溶解し、冷時一晚放置すると、融点 280~282℃ (分解) のトランス-4-アミノメチル-シス-2-メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2 塩酸塩・1 水和物 3.0 g (収率 74%) が得られる。 $1\frac{3}{4}$  シュウ酸塩の融点 222℃ (分解)

#### 実施例 13

トランス-4-(1-ベンジルカルボキサミドプロピル)-1-シクロヘキサンカルボン酸を (-)- $\alpha$ -フェネチルアミンを用いて、光学分割を行なうと、(+)-トランス-4-(1-

41

—867—

42

ベンジルオキシカルボキサミドプロピル)-1-シクロヘキサンカルボン酸が得られる。 $[\alpha]_D^{25} = +22.4^\circ$  ( $c=1$ , エタノール)、融点 $140^\circ\text{C}$

この(+)-カルボン酸を常法により酸クロライドに導き、実施例1と同様にして、4-アミノピリジンと縮合させ、処理すると、(+)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・塩酸塩・1水和物が得られる。 $[\alpha]_D^{25} = +18.7^\circ$  ( $c=1$ , エタノール)、融点 $210^\circ\text{C}$

#### 実施例14

実施例13に準じて、トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドプロピル)-1-シクロヘキサンカルボン酸をD-(+)- $\alpha$ -フェネチルアミンを用いて光学分割を行なうと、(-)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドプロピル)-1-シクロヘキサンカルボン酸が得られる。 $[\alpha]_D^{25} = -22.6^\circ$  ( $c=1$ , エタノール)、融点 $142^\circ\text{C}$

43

-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・塩酸塩・1水和物を、常圧下に、水素と接触還元を行ない、処理すると、(-)-トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物が得られる。 $[\alpha]_D^{25} = -4.4^\circ$  ( $c=1$ , エタノール)、融点 $235^\circ\text{C}$  (分解)

#### 実施例17

トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-シクロヘキサンカルボン酸を、L-(-)- $\alpha$ -フェネチルアミンを用いて光学分割を行なうと、(-)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-シクロヘキサンカルボン酸が得られる。 $[\alpha]_D^{25} = -4.7^\circ$  ( $c=0.1$ , エタノール)

この(-)-カルボン酸を常法により酸クロライドに導き、実施例1と同様にして、4-アミノピリジンと縮合させ、処理すると、(-)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シ

クロヘキサンが得られる。 $[\alpha]_D^{25} = -8.4^\circ$  ( $c=0.4$ , エタノール)、融点 $192^\circ\text{C}$

#### 実施例15

実施例11と同様に、(+)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・塩酸塩・1水和物を、常圧下に、水素と接触還元を行ない、処理すると、(+)-トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物が得られる。 $[\alpha]_D^{25} = +4.6^\circ$  ( $c=1$ , エタノール)、融点 $238^\circ\text{C}$  (分解)

#### 実施例16

実施例11と同様に、(-)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドプロピル)

44

クロヘキサンが得られる。 $[\alpha]_D^{25} = -8.4^\circ$  ( $c=0.4$ , エタノール)、融点 $192^\circ\text{C}$

#### 実施例18

トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-シクロヘキサンカルボン酸を、L-(+)- $\alpha$ -フェネチルアミンを用いて光学分割を行なうと、(+)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-シクロヘキサンカルボン酸が得られる。 $[\alpha]_D^{25} = +4.5^\circ$  ( $c=0.5$ , エタノール)

この(+)-カルボン酸を常法により酸クロライドに導き、実施例1と同様にして、4-アミノピリジンと縮合させ、処理すると、(+)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサンが得られる。 $[\alpha]_D^{25} = +8.1^\circ$  ( $c=1$ , エタノール)、融点 $190^\circ\text{C}$

#### 実施例19

実施例11と同様に(+)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1

45

-868-

46

-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサンを常圧下に、水素と接触還元を行ない、処理すると(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩・ $\frac{1}{2}$ 水和物が得られる。 $(\alpha)_D^{25} = +4.6^\circ$  ( $c=1$ , メタノール)、融点276℃(分解)

## 実施例20

実施例11と同様に(-)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサンを常圧下に、水素と接触還元を行ない、処理すると(-)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩・ $\frac{1}{2}$ 水和物が得られる。 $(\alpha)_D^{25} = -4.9^\circ$  ( $c=0.7$ , メタノール)、融点279℃(分解)

上記実施例のいずれかの方法を用いて、以下の化合物が得られる。

(1) トランス-4-(4-クロロベンゾイル)ア

ミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・シュウ酸塩・ $\frac{1}{2}$ 水和物、融点204℃(分解)

(2) トランス-4-アミノメチル-1-(2-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩、融点245℃(分解)

(3) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(2-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン、融点133~137℃

(4) トランス-4-メチルアミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2シュウ酸塩、融点211~212℃(分解)

(5) トランス-4-(2-フェニルエチル)アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(6) トランス-4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(7) トランス-4-シクロヘキシルカルボニルアミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)

47

シクロヘキサン

(8) トランス-4-ヘキシルアミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(9) トランス-4-ジエチルアミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(10) トランス-4-(4-ベンジル-1-ビペラジニル)メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(11) トランス-4-(1-ビペラジニル)メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(12) トランス-4-モルホリノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(13) トランス-4-チオモルホリノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(14) トランス-4-グアニジノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(15) トランス-4-(1-ベンジル-4-ビペラジニル)アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

48

(16) トランス-4-(2-ニトロフェニル)アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(17) トランス-4-(2-アミノフェニル)アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(18) トランス-4-ブチルアミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(19) トランス-4-シクロペンチルアミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(20) トランス-4-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2シュウ酸塩・1水和物、融点206~208℃(分解)

(21) トランス-4-(4-メチルシクロヘキシル)アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(22) トランス-4-(2-メチルシクロヘキシル)アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)

49

-869-

50



シクロヘキサン

(23) トランス-4-(1-ベンジル-4-ビペリジリデン) アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(24) トランス-4-(4-ビペリジル) アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(25) トランス-4-(4-フルオロベンゾイル) アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(26) トランス-4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチルエチル) アミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(27) トランス-4-(N-ベンジル-N-エチルアミノ)メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(28) トランス-4-エチルアミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(29) トランス-4-アミノメチル-1-(3-ビ

リジルカルバモイル) シクロヘキサン・2塩酸塩、

融点250℃(分解)

(30) トランス-4-アミノメチル-1-[(3-ベンジルオキシ-2-ビリジル)カルバモイル]シクロヘキサン

(31) トランス-4-アミノメチル-1-[(3-ヒドロキシ-2-ビリジル)カルバモイル]シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物、融点195~200℃

(32) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(3-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン、融点180~183℃

(33) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-[(3-ベンジルオキシ-2-ビリジル)カルバモイル]シクロヘキサン、融点192~195℃

(34) トランス-4-フタルイミドメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・塩酸塩・1水和物、融点246~248℃

(35) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミ

51

ドメチル-1-(3-メチル-4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン、融点185~190℃(分解)

(36) トランス-4-アミノメチル-1-(3-メチル-4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩、融点285~287℃(分解)

(37) 4-(トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチルシクロヘキシルカルボニル)アミノ-2,6-ジメチルピリジン-N-オキシド、融点180~183℃(分解)

(38) 4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニル)アミノ-2,6-ジメチルピリジン-N-オキシド・2臭化水素酸塩、融点278~280℃(分解)

(39) トランス-4-アミノメチル-1-(2-メチル-4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物、融点265~268℃(分解)

(40) トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-(4-ビリジルカルバモ

52

イル)シクロヘキサン・1塩酸塩・1水和物、融点198~200℃(分解)

(41) トランス-4-アミノメチル-トランス-2-メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(42) トランス-4-アミノメチル-トランス-3-メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(43) トランス-4-アミノメチル-シス-3-メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(44) トランス-4-アミノメチル-シス-4-メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(45) トランス-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物、融点313~315℃(分解)

対応する2塩酸塩、融点310℃(分解)

対応する2臭化水素酸塩、融点271℃(分解)

53

-870-

54

- (46) トランス-4-(2-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩、融点260~263℃(分解)
- (47) トランス-4-アミノメチル-シス-2-エチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- (48) トランス-4-(2-アミノプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- (49) トランス-4-(2-アミノ-1-メチルエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・フマル酸塩・½水和物、融点185~187℃(分解)
- (50) トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物、融点286~288℃(分解)
- (51) トランス-4-アミノ-シス-2-メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- (52) トランス-4-アミノメチル-トランス-1-

- メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩・2水和物、融点165~170℃(分解)
- (53) トランス-4-ベンジルアミノメチル-シス-2-メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2シュウ酸塩・3/2水和物、融点190℃(分解)
- (54) トランス-4-(1-ベンジロキシカルボキサミド-1-メチルエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・塩酸塩、融点210℃(分解)
- 対応する½水和物、融点154~155℃
- (55) トランス-4-ベンジロキシカルボキサミドメチル-1-(N-メチル-4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・シュウ酸塩・1水和物、融点132℃(分解)
- (56) トランス-4-(1-アセタミド-1-メチルエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン・½水和物、融点250~253℃

55

## 製剤処方例

本発明化合物	10.0 mg
乳糖	50.0 mg
トウモロコシデンプン	20.0 mg
結晶セルロース	29.7 mg
ポリビニルピロリドンK30	5.0 mg
タルク	5.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3 mg
	120.0 mg

本発明化合物、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを混合し、ポリビニルピロリドンK30糊液を用いて練合し、20メッシュの篩を通して造粒する。50℃で2時間乾燥したのち、24メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、直径7mmの杵を用いて、1錠120mgの錠剤を製する。

特許出願人 吉富製薬株式会社  
代理人 弁理士 高島



57

56

## 手続補正書 (自発)



平成2年2月15日

## 特許庁長官殿

## 1. 事件の表示

平成1年特許願第304366号

## 2. 発明の名称

トランス-4-アミノ(アルキル)-1-ビリジルカルバモイルシクロヘキサン化合物  
およびその医薬用途

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人  
氏名(名称) 吉富製薬株式会社

## 4. 代理人 541

住所 大阪市中央区平野町三丁目3番9号  
(湯木ビル)

TEL (06) 227-1156

高島国際特許事務所

氏名 弁理士 (8079) 高島



5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容

(1) 明細書第26頁第19～20行の「トランス-4-(2-アミノメチル)」を「トランス-4-(2-アミノエチル)」に訂正する。

(2) 明細書第42頁第1～2行の「ベンジルオキシカルバモイルメチル」を「ベンジルオキシカルボキサミドメチル」に訂正する。

(3) 明細書第56頁第20行の次行に「(57) トランス-4-(1-アミノ-2-メチルプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩、融点301～303℃(分解)」を加入する。